

БИОХИМИЯ



https://elibrary.ru/exmcjp

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Базарный В.В.^{1,2}, Копенкин М.А.¹, Потатурко А.В.²

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА GDF15 – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия;

² ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Одним из фундаментальных механизмов старения организма является клеточное старение (cellular senescence). Оно неразрывно связано со всеми возраст-зависимыми физиологическими и патологическими процессами. Продолжающиеся исследования в этой области требуют четкого понимания признаков процесса старения клетки и поиска адекватных его биомаркеров. В настоящее время к молекулярным маркерам клеточного старения относят лизосомальный фермент β -галактозидазу, связанную со старением (SA β gal); белки-регуляторы клеточного цикла и апоптоза (p16, p21, p53, bcl2); ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype – SASP). Он включает в себя сложный набор из не менее, чем 80 провоспалительных цитокинов, факторов роста, простагландинов, протеаз и т. д. Среди них особую интереса заслуживает фактор роста/дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor-15, GDF15), относящийся к суперсемейству трансформирующих факторов роста бета. В физиологических условиях GDF15 вырабатывается в различных органах и выполняет разнообразные функции (метаболическая, иммунорегуляторная, участие в морфогенезе, поддержании беременности, регуляция аппетита и др.).

Цель обзора – оценить значение GDF15 как потенциального биомаркера клеточного старения.

Материалы и методы. Проведен анализ 26 полнотекстовых публикаций (метаанализы, оригинальные исследования, обсервационные обзоры) за 2020 – 2025 гг., отобранных с использованием ключевых слов «клеточное старение», «биомаркеры», «GDF15» в базе данных поисковой системы Pubmed.

Выводы. На основании этого делается заключение о том, что возрастная динамика сывороточного уровня данного фактора роста и доказанная его взаимосвязь с развитием возраст-ассоциированных заболеваний позволяют признать GDF15 одним из важных компонентов SASP и потенциальным биомаркером клеточного старения.

Ключевые слова: клеточное старение; биомаркеры; фактор роста GDF15; обзор

Для цитирования: Базарный В.В., Копенкин М.А., Потатурко А.В. Трансформирующий фактор роста GDF15 – потенциальный маркер клеточного старения. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 819-824

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-819-824>

EDN: EXMCJP

Для корреспонденции: Базарный Владимир Викторович, главный научный сотрудник отдела общей патологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 20.09.2025

Принята к печати 11.11.2025

Опубликована 01.12.2025

Bazarnyi V.V.^{1,2}, Kopenkin M.A.¹, Potaturko A.V.²

TRANSFORMING GROWTH FACTOR GDF15 – A POTENTIAL MARKER OF CELLULAR SENESCENCE

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation;

² Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

One of the fundamental mechanisms of body aging is cellular senescence. It is inextricably linked with all age-related processes, both physiological and pathological. Ongoing research in this area requires a clear understanding of the signs of the cell aging process, as well as the search for adequate biomarkers. Currently, molecular markers of cellular senescence include the lysosomal enzyme β -galactosidase associated with aging (SA β gal); proteins that regulate the cell cycle and apoptosis (p16, p21, p53, bcl2); and the senescence-associated secretory phenotype (SASP). It includes a complex set of at least 80 pro-inflammatory cytokines, growth factors, prostaglandins, proteases, etc. Among them, Growth Differentiation Factor-15 (GDF15) is of particular interest. It belongs to the superfamily of transforming growth factors beta. Under physiological conditions, GDF15 is produced in various organs and performs a variety of functions (metabolic, immunoregulatory, participation in morphogenesis, maintenance of pregnancy, regulation of appetite, etc.).

The purpose of this narrative review is to assess the significance of GDF-15 as a potential biomarker of cellular senescence. An analysis of 26 full-text publications (meta-analyses, original research, and descriptive reviews) from 2020 to 2025, selected using the keywords "cellular senescence" and "biomarkers" in the Pubmed search engine database, was conducted. Based on this analysis, it

was concluded that the age-related dynamics of serum CDF15 levels and their proven association with the development of age-related diseases allow us to recognize GDF15 as an important component of SASP and a potential biomarker of cellular senescence.

Key words: cellular senescence; biomarkers; GDF15; review

For citation: Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Potaturko A.V. Transforming growth factor GDF15 – a potential marker of cellular senescence. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 819-824 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-819-824
EDN: EXMCJP

For correspondence: Vladimir Bazarnyi, Chief Researcher of the Department of General Pathology at the Central Research Laboratory, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, e-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru

Information about authors:

Bazarnyi V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>;

Kopenkin M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>;

Potaturko A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4457-7093>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Received 20.09.2025

Accepted 11.11.2025

Published 01.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Для последних десятилетий характерен новый демографический тренд – увеличение доли лиц старших возрастных групп и этим определяется интерес общества к проблемам старения. Существует много разнообразных теорий старения организма, основанных на геномной нестабильности и укорочении теломер, эпигенетических нарушениях, окислительном стрессе и хроническом воспалении, митохондриальной дисфункции и др. [1–3], в том числе – концепция «эпигенетические часы» [4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что старение – многофакторный процесс, включающий накопление повреждений ядерной и митохондриальной ДНК, эпигенетические изменения, нарушения энергетического и белкового обмена, истощение пула стволовых клеток, кишечный дисбиоз и т. д. Молекулярные механизмы старения, представленные в авторитетных обзорах [5–7], суммированы нами (табл. 1).

Одним из фундаментальных механизмов старения организма является клеточное старение (cellular senescence) [8], которое понимают как необратимую блокаду клеточного цикла в результате повреждения ДНК, укорочения теломер, активации белков-онкогенов и ряда сигнальных внутриклеточных каскадов, регулирующих клеточный цикл, например – циклин-зависимые киназы [9, 10].

Клеточное старение подразделяется на репликативное («нормальное») и преждевременное старение, вызванное стрессом (SIPS). К ключевым факторам, приводящим к репликативному старению, относятся постоянная пролиферация, дефицит теломеразы и укорочение теломер. Внешние и внутренние факторы (химические или физические раздражители, окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, генотоксические агенты) вызывают SIPS [11, 12].

Старение клетки неразрывно связано со всеми возраст-зависимыми процессами – как физиологическими, так и патологическими. Ранее нами показаны изменения уровня белков-ингибиторов клеточного цикла

Таблица 1
Молекулярные механизмы и признаки старения

Признаки старения	Молекулярные проявления	Функциональные взаимосвязи маркеров и старения
Нестабильность генома	Повреждение ядерной ДНК	Первичные маркеры - причины повреждения
	Повреждение митохондриальной ДНК	
	Нарушение структуры ядра	
Укорочение теломер	Отсутствие или нарушение способности репликативных ДНК-полимераз полностью реплицировать концевые концы линейных молекул ДНК	
	Модификация гистонов	
Эпигенетические нарушения	Метилирование ДНК	
	Ремоделирование хроматина	
	Нарушение транскрипции	
	Реверсия эпигенетических нарушений	
Нарушение протеостаза	Шапероны	
	Протеолитические системы	
Нарушение нутритивного обмена	Инсулин и IGF-1-сигнальный путь	Антагонистические признаки – отражают ответ на повреждение
	Другие системы, чувствительные к питательным веществам (mTOR, си-труины и другие)	
Митохондриальная дисфункция	Активные формы кислорода	
	Окислительный стресс	
	Целостность митохондрий и биогенез	Интегративные признаки - «виновники» фенотипических возрастных изменений
Клеточное старение	Митогормезис	
	Блокада клеточного цикла в сочетании со стереотипными фенотипическими изменениями	
Истощение пула стволовых клеток (СК)	Снижение количества и пролиферативной активности СК	
Нарушения межклеточной коммуникации	Воспаление и другие типы нарушения межклеточных контактов	

и других параметров при возраст-зависимых стоматологических заболеваниях [13].

Молекулярные биомаркеры клеточного старения. К ним относится прежде всего лизосомальный фермент β-галактозидаза, связанная со старением (SAβgal), избыточно накапливающийся в сенесцентных (стареющих) клетках по причине лизосомальной дисфункции.

Экспрессия этого фермента существенно повышается в различных типах клеток при увеличении времени их культивирования *in vitro* [14, 15]. Активность SA β gal в сыворотке крови здоровых лиц при старении снижается, и еще в большей степени активность сывороточного фермента падает при возраст-зависимых заболеваниях [16, 17]. На этом основании SA β gal считают одним из распространенных биомаркеров клеточного старения [14, 18, 19].

Белки-регуляторы клеточного цикла (p16, p21, p53) отражают состояние пролиферации и апоптоза стареющих клеток. Клетки с высоким уровнем p21 и p16 представляют собой отдельные клеточные популяции, играющих ключевую роль в разных типах клеточного старения и на основании ряда исследований эти белки уже признаны БКС [20, 21]. Белок p53 в ответ на повреждение ДНК подвергается посттрансляционной модификации и индуцирует остановку клеточного цикла и/или апоптоз через ингибицию циклин-зависимых киназ [22]. Уровень белка-ингибитора апоптоза bcl2 в стареющих клетках повышается [23]. В результате активации белков-ингибиторов клеточного цикла и апоптоза растет пул стареющих клеток, скорость обновления ткани снижается [24].

Ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype – SASP) включает в себя выработку сложного набора провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, CCL2, CCL5, CXCL1), факторов роста (фактор роста гепатоцитов, эпителиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и др.), простагландины, протеазы (металлопротеиназы, катепсин В), нерастворимые молекулы (коллаген, фибронектин, ламинин), рецепторы и лиганды (молекулы адгезивности, F_{as} и др.). Стареющая клетка остается метаболически активной, но модифицируется ее функциональный статус [25–27]. Описанию SASP посвящено большое количество обзоров литературы. Показана различная роль цитокинов в оценке старения. Например, ИЛ-6, в отличие от ФНО и ИЛ-1 β , может быть полезным и удобным маркером старения у пожилых людей с различными сопутствующими заболеваниями [28].

Один из наиболее обширных списков компонентов и биомаркеров SASP представлен в обзоре [29]. Среди более чем 80 молекул определенного интереса заслуживает фактор роста/дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor-15, GDF15).

Цель обзора – оценить значение GDF15 как потенциального биомаркера клеточного старения.

Методика поиска информации. Проведен анализ 26 полнотекстовых публикаций (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры) за 2020–2025 гг., отобранных с использованием ключевых слов «клеточное старение», «биомаркеры», «GDF15» в базе данных поисковой системы Pubmed.

GDF15 (фактор роста/дифференцировки 15). GDF15 (фактор роста/дифференцировки 15, ростовой фактор дифференцировки) относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста бета. Впервые описан как макрофаг-ингибирующий цитокин-1 (MIC-1) [30]. В физиологических условиях вырабатывается в различных органах, в большом количестве – в плаценте и простате, при повреждении некоторых внутренних

органов продукция возрастает. Функции его многообразны: метаболическая функция (обладает выраженной способностью активировать метаболизм, играет важную роль в поддержании клеточного дыхания, особенно в условиях стресса) [31, 32]; иммунорегуляторная функция (может стимулировать иммунные реакции через рецепторы суперсемейства TGF- β , глюкокортикоидов и др.). Сигналы GDF15 стимулируют иммуносупрессивную сеть, активируя функции миелоидных дифференцированных стромальных клеток, регуляторных Т-клеток и макрофагов M₂, и запуская ингибирующие иммунные сигнальные пути в стареющих клетках [32–34]; регуляция синтеза коллагена и неколлагеновых белков (ремоделирование сосудов, остеогенеза и кроветворения) [32, 35]; участие в формировании плаценты, имплантации эмбриона и поддержке беременности благодаря своему иммуносупрессивному действию [33, 36]; регуляция аппетита и массы тела [37].

Физиологические эффекты GDF-15 носят плейотропный характер. Они реализуются, в частности, с участием альфа-подобного рецептора глиального нейротрофического фактора и различных сигнальных путей – MAPK, PI3K/AKT, STAT3 и др. [36, 37]. Конкретные механизмы действия GDF-15 и их регуляция требуют уточнения.

Уровень данного цитокина в крови, невысокий у здоровых взрослых лиц, повышается с возрастом и коррелирует с фенотипами ускоренного старения и смертностью, в частности – при сердечно-сосудистых заболеваниях [37]. Уровень GDF15 в крови оказывает влияние на возрастные патологические изменения стенок артерий и повышение его уровня сопряжено с риском смертности при острых коронарных синдромах, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Некоторые авторы считают этот фактор роста маркером сердечной недостаточности наряду с натрийуретическими пептидами [38, 39].

Известно об участии GDF15 в патогенезе хронических болезней почек. Представляют интерес данные, полученные при обследовании 197 реципиентов почки до и после трансплантации. Показано, что повышенный уровень провоспалительных интерлейкинов, матричных металлопротеиназ и GDF15 до трансплантации независимо связан с более медленным улучшением состояния и функции почек в течение первого года после трансплантации. Клеточное старение до трансплантации может способствовать ослаблению физической функции и ухудшению функции почек, а содержание GDF15 может служить прогностическим маркером [40]. Описаны изменения содержания в сыворотке данного ростового фактора при нейродегенеративных заболеваниях [41], при синдроме старческой астении [42], различных формах рака, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми болезнями [43, 44]. Уровень GDF15 при cut-off > 2203 пг/мл предсказывает развитие поражения коронарных артерий при болезни Кавасаки с чувствительностью 60 %, специфичностью 82 %, AUC = 0,78 [45]. Все это по нашему мнению в большей степени соответствует клинической лабораторной диагностике, а не клеточной биологии. На основании ряда обзоров и метаанализов можно полагать, что он имеет высокий диагностический и прогностический потенциал при раке легкого,

диабетической нефропатии и другой патологии [46-48].

Белок GDF15 тесно связан с возрастом и развитием возраст-зависимых болезней, в том числе – с полиморбидностью. На этом основании некоторые авторы предполагают, что он может служить прогностическим фактором биологического (и как показано при исследовании SASP – клеточного) старения [49, 50]. Это предположение уверенно подтверждено данными о тесной корреляции уровня GDF15 в крови 934,9 (156-9638) пкг/мл с длиной теломер и риском смерти, наиболее высоким при значении >1800 [51].

GDF15 является несомненным участником клеточного старения. В составленном профиле SASP (<http://www.saspatlas.com/>) GDF-15 идентифицирован как часть «основного SASP», что подтверждает его важность как потенциальной сигнальной молекулы при клеточном старении. Это косвенно подтверждается в публикации, посвященной оценке биомаркеров старения на основе стратегии PICO (пациент, интервенция, сравнение, результат). Смысл этой стратегии в том, что на основе формулировки основного исследовательского вопроса обзоры литературы выполняют функцию фильтра по релевантности биомаркера. Одним из инструментов этой стратегии является расчет показателя gc, характеризующего частоту упоминания данного биомаркера в обзорах [52]. Некоторые результаты этого исследования представлены в табл. 2.

Согласно шкале gc-score, длина теломер считается наиболее значимым показателем старения. При этом компоненты SASP – ИЛ6, ФНО также демонстрируют определенную информативность.

В данной таблице отмечен TGF- β , близкий по строению и функции к GDF15. То есть факторы роста и в том числе – GDF15 находятся в центре исследований в области клеточного старения, хотя в одной из публикаций он назван «по-прежнему загадочным гормоном» [53]. Окончательное заключение о его роли в различных процессах, и в частности, клеточного старения, впереди.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточное старение – биологический механизм физиологического старения и возраст-зависимых заболеваний. Биомаркеры клеточного старения активно исследуются и находят применение в клинической практике [20,40,49]. Вопрос о том, какие из них следует использовать для оценки старения клеток остается сложным. Известные методы – определение SA β gal и белков регуляторов клеточного цикла не вполне специфичны. Секретция компонентов SASP неоднородна и регулируется на многих уровнях, что затрудняет их применение в качестве стандартизированных биомаркеров. Поиск продолжается.

Подводя итог, следует отметить, что уровень GDF-15 заметно повышается с возрастом, особенно у лиц старше 60 лет [37, 38]. При этом выявлена сильная положительная корреляция между уровнями GDF-15 и показателями метилирования ДНК и длиной теломер («эпигенетические часы») [51, 54]. Эти результаты позволяют рассматривать GDF-15 в качестве биомаркера клеточного старения, причем его уровень измерить проще, чем метилирование ДНК или длину теломер. Это важно в клинических условиях для более широкой

Таблица 2

Ранжирование потенциальных биомаркеров старения (по частоте цитирований в литературе)

Показатель	Возраст-ассоциированный процесс	gc индекс
Лимфоциты	Воспаление, аутоиммунные заболевания	202
Инсулин	Сахарный диабет	148
Глюкоза	Сахарный диабет	111
ИЛ-6	Воспаление	58
ФНО	Воспаление, онкопатология	52
Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)	Воспаление, фиброз, клеточное старение, рак	45
Инсулиноподобный фактор роста-1	Метаболические расстройства	29
ИЛ-8	Воспаление	7
ИЛ-15	Воспаление	3
ИЛ-1b	Воспаление	1

оценки состояния здоровья и лечения. Данный параметр вместе с другими показателями SASP позволяет оценивать процесс старения у пожилых лиц, прогнозировать высокий риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и деменции, и летальности у стариков [46, 50, 55, 56].

Возрастная динамика сывороточного уровня GDF15 и доказанная его взаимосвязь с развитием возраст-ассоциированных заболеваний доказывают, что GDF15 является одним из важных компонентов SASP и «ключевым игроком» процесса старения. Он вполне может быть признан одним из потенциальных биомаркеров клеточного старения. Необходимы дальнейшие исследования потенциальных биомаркеров с помощью различных инструментариев.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-8, 10-12, 14-55 см. REFERENCES)

9. Масютина А.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Клеточное старение: механизмы и клиническое значение. *Иммунология*. 2024; 45 (2): 221-234. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234.
13. Базарный В.В., Копенкин М.А., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В. Диагностическая эффективность определения некоторых белков митохондриального пути апоптоза в ротовой жидкости при возраст-ассоциированных заболеваниях полости рта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68; 9: 518-526. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-518-526.



REFERENCES

1. Lu Y.R., Tian X., Sinclair D.A. The information theory of aging. *Nat Aging*. 2023;3(12):1486-1499. DOI: 10.1038/s43587-023-00527-6.
2. Quintero F.A, Garraza M., Navazo B., Cesani M.F. Theories of biological aging: An integrative review. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2024;59(6):101530. DOI: 10.1016/j.regg.2024.101530.
3. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 1973; 41 (1): 181-90. DOI:10.1016/0022-5193(73)90198-7.
4. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 2018; 19(6): 371-384. DOI: 10.1038/s41576-018-0004-3.

5. Farr J.N., Almeida M. The Spectrum of Fundamental Basic Science Discoveries Contributing to Organismal Aging. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(9):1568-1584. DOI: 10.1002/jbmr.3564.
6. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. Wagner K.H., Cameron-Smith D., Wessner B., Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients.* 2016;8(6):338. DOI: 10.3390/nu8060338.
8. Hayflick L., Moorhead P.S.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961; 25 (3): 585-621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
9. Masyutina A.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. Cellular aging: mechanisms and clinical significance. *Immunologiya.* 2024; 45 (2): 221-234. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-221-234. (in Russian)
10. Kell L., Simon A.K., Alsaleh G., Cox L.S. The central role of DNA damage in immunosenescence. *Front. Aging.* 2023; 4: 1-21. DOI: 10.3389/fragi.2023.1202152.
11. Liu R.M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1989. DOI: 10.3390/ijms23041989.
12. Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer.* 1997;33:703-9.
13. Bazarnyi V.V., Kopenkin M.A., Polushina L.G., Sementsova E.A., Mandra Yu.V. Diagnostic efficiency of determination of some proteins of the mitochondrial apoptotic pathway in oral fluid in age-associated diseases of the oral cavity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2023. T. 68. № 9. C. 518-526. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-518-526. (in Russian)
14. Zhou D., Borsa M., Simon A.K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. *Aging Cell.* 2021 ;20(2):e13316. DOI: 10.1111/ace1.13316.
15. Mohamad Kamal N.S., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020; 99(6):151108. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151108.
16. Park J.T., Lee Y.S., Cho K.A., Park S.C. Adjustment of the lysosomal-mitochondrial axis for control of cellular senescence. *Ageing Res Rev.* 2018;47:176-182. DOI: 10.1016/j.arr.2018.08.003.
17. Spazzafumo L., Mensà E., Matakchione G., Galeazzi T., Zampini L., Recchioni R. et al. Age-related modulation of plasmatic beta-Galactosidase activity in healthy subjects and in patients affected by T2DM. *Oncotarget.* 2017;8(55):93338-93348. DOI: 10.18632/oncotarget.21848.
18. Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13338. DOI: 10.1111/ace1.13338.
19. Lee R., Margaritis M., Channon K.M., Antoniadou C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem.* 2012; 19(16): 2504-2520. DOI: 10.2174/092986712800493057.
20. Yan J., Chen S., Yi Z., Zhao R., Zhu J., Ding S. et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. *Mol Cells.* 2024;47(11):100113. DOI: 10.1016/j.mocell.2024.100113.
21. Huang W., Hickson L.J., Eirin A., Kirkland J.L., Lerman L.O. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(10):611-627. DOI:10.1038/s41581-022-00601-z.
22. Liu Y., Tavana O., Gu W. p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *J Mol Cell Biol.* 2019; 11(7):564-577. DOI: 10.1093/jmcb/mjz060.
23. Mohamad Kamal N.S., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020; 99(6):151108. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151108.
24. Karin O., Agrawal A., Porat Z., Krizhanovsky V., Alon U. Senescent cell turnover slows with age providing an explanation for the Gompertz law. *Nat Commun.* 2019;10(1):5495. DOI: 10.1038/s41467-019-13192-4.
25. Basisty N., Kale A., Jeon O.H., Kuehnemann C., Payne T., Rao C. et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol.* 2020; 18 (1): e3000599. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000599.
26. Shimizu K., Inuzuka H., Tokunaga F. The interplay between cell death and senescence in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2025;108:1-16. DOI: 10.1016/j.semcancer.2024.11.001.
27. Wang B., Han J., Elisseeff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 ; 25(12):958-978. DOI: 10.1038/s41580-024-00727-x.
28. Tylutka A., Walas Ł., Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1330386. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1330386.
29. Bao H., Cao J., Chen M., Chen M., Chen W., Chen X., et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci.* 2023;66(5):893-1066. DOI:10.1007/s11427-023-2305-0.
30. Bootcov M.R., Bauskin A.R., Valenzuela S.M., Moore A.G., Bansal M., He X.Y. et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(21):11514-9. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11514.
31. Tang Y., Liu T., Sun S., Peng Y., Huang X., Wang S. et al. Role and Mechanism of Growth Differentiation Factor 15 in Chronic Kidney Disease. *J Inflamm Res.* 2024;17:2861-2871. DOI: doi: 10.2147/JIR.S451398.
32. Siddiqui J.A., Pothuraju R., Khan P., Sharma G., Muniyan S., Ses-hacharyulu P. et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022; 64:71-83. DOI: 10.1016/j.cytogr.2021.11.002.
33. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. *Endocrine.* 2023;81(3):419-431. DOI:10.1007/s12020-023-03377-9.
34. Assadi A., Zahabi A., Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch.* 2020;472(11):1535-1546. DOI: 10.1007/s00424-020-02459.
35. Salminen A. GDF15/MIC-1: a stress-induced immunosuppressive factor which promotes the aging process. *Biogerontology.* 2024;26(1):19. DOI: 10.1007/s10522-024-10164-0.
36. Breit S.N., Brown D.A., Tsai V.W. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol.* 2021;83:127-151. DOI:10.1146/annurev-physiol-022020-045449.
37. Yang S.H., Yang L., Shi Y., Xu H.R., Gan J., Shi J.X. et al. GDF15 promotes trophoblast invasion and pregnancy success via the BMPRI1/BMPRII/p-SMAD1 pathway: Implications for recurrent miscarriage. *Life Sci.* 2025;371:123586. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.123586.
38. Oppong R., Orru V., Marongiu M., Qian Y., Sidore C., Delitala A. et al. Age-Associated Increase in Growth Differentiation Factor 15 Levels Correlates With Central Arterial Stiffness and Predicts All-Cause Mortality in a Sardinian Population Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2025 ; 14(10):e036253. DOI: 10.1161/JAHA.124.036253.
39. Lassus J., Tarvasmäki T., Tolppanen H. Biomarkers in cardiogenic shock. *Adv Clin Chem.* 2022;109:31-73. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.03.002.
40. Lorenz E.C., Smith B.H., Wade H.M., Mour G., Kennedy C.C., Schin-stock C.A. et al. Senescence Biomarkers and Trajectories of Frailty and Physical Function After Kidney Transplantation. *Clin Transplant.* 2024;38(11):e70022. DOI: 10.1111/ctr.70022.
41. Xue X.H., Tao L.L., Su D.Q., Guo C.J., Liu H. Diagnostic utility of GDF15 in neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2022 ; 12(2):e2502. DOI: 10.1002/brb3.2502.
42. Tavenier J., Rasmussen L. J. H., Andersen A. L., Houliand M. B., Lang-kilde A., Andersen O. et al. Association of GDF15 with Inflammation and Physical Function during Aging and Recovery after Acute Hospitalization: A Longitudinal Study of Older Patients and Age-Matched Controls. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021; 76, 964-974. DOI: 10.1093/GERONA/GLAB011
43. Narayan V., Thompson E.W., Demissei B., Ho J.E., Januzzi J.L., Ky B. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2726-2737. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.067.
44. Qian X., He S., Shen X., Shi N., Gong Q., An Y. et al. Circulating levels of GDF-15 for predicting cardiovascular and cancer morbidity and mortality in type 2 diabetes: Findings from Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101380. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101380/
45. Bao X., Borné Y., Xu B., Orho-Melander M., Nilsson J., Melander O. et al. Growth differentiation factor-15 is a biomarker for all-cause mortality but less evident for cardiovascular outcomes: A prospective study. *Am Heart J.* 2021;234:81-89. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.12.020.
46. Pan T., Duan R., Xu Z., He X., Luo X., Zhou G. et al. GDF-15 as a biomarker for diagnosis and prognosis of lung cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2025;15:1447990. DOI: 10.3389/fonc.2025.1447990.
47. Zhang X., Zhou C.G., Ma L.J. Role of GDF-15 in diabetic nephropathy: mechanisms, diagnosis, and therapeutic potential. *Int Urol Nephrol.* 2025;57(1):169-175. DOI: 10.1007/s11255-024-04179-2.

ВЕНЛАБ ЭКОЛАБ

- ✓ улучшение венозного кровотока, уменьшая застой крови в венах
- ✓ повышение прочности сосудистой стенки
- ✓ нормализация оттока лимфы



покупайте
на маркетплейсах

АО «ЭКОлаб»

142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,

г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1

ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

Распространяется на территории РФ

**БАД. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

48. di Candia A.M., de Avila D.X., Moreira G.R., Villacorta H., Maisel A.S. Growth differentiation factor-15, a novel systemic biomarker of oxidative stress, inflammation, and cellular aging: Potential role in cardiovascular diseases. *Am Heart J Plus.* 2021;9:100046. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
49. St Sauver J.L., Weston S.A., Atkinson E.J., Mc Gree M.E., Mielke M.M., White T.A. et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell.* 2023 ; 22(12):e14006. DOI: 10.1111/ace1.14006.
50. Yu J., Liu Y., Zhang H., Ping F., Li W., Xu L. et al. Serum Growth Differentiation Factor 15 is Negatively Associated with Leukocyte Telomere Length. *J Nutr Health Aging.* 2025 ; 29(4):100493. DOI: 10.1016/j.jnha.2025.100493.
51. Hartmann A., Hartmann C., Secci R., Hermann A., Fuellen G., Walter M. Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. *Front Genet.* 2021;12:686320. DOI: 10.3389/fgene.2021.686320.
52. Sigvardsen C.M., Richter M.M., Engelbeen S., Kleinert M., Richter E.A. GDF15 is still a mystery hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2025;36(6):591-601.DOI: 10.1016/j.tem.2024.09.002.
53. Torrens-Mas M., Navas-Enamorado C., Galmes-Panades A., Mas-miquel L., Sanchez-Polo A., Capo X. et al.GDF-15 as a proxy for epigenetic aging: associations with biological age markers, and physical function. *Biogerontology.* 2024;26(1):22. DOI:10.1007/s10522-024-10165-z.
54. Cummings S.R., Lui L.Y., Zaira A., Mau T., Fielding R.A., Atkinson E.J. et al. Biomarkers of cellular senescence and major health outcomes in older adults. *Geroscience.* 2025;47(3):3407-3415. DOI: 10.1007/s11357-024-01474-9.
55. Lee J, Giannaris PS, Yilmaz CE, Yilmaz G. Emerging biomarkers in ischemic stroke. *Vessel Plus.* 2025;9:11. DOI: 10.20517/2574-1209.2025.58.

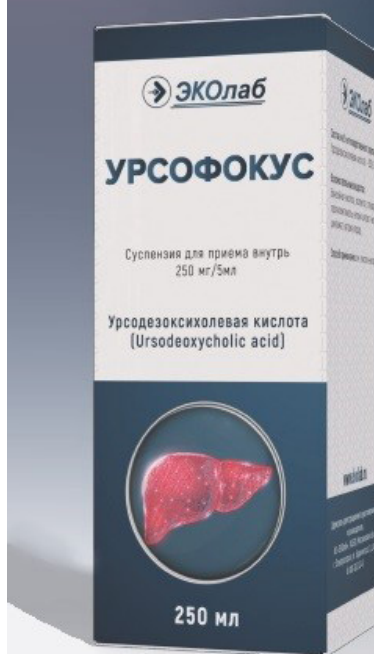
ЭКОЛАБ
красота и здоровье

РЕКЛАМА

Для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря

УРСОФОКУС от ЭКОлаб

для детей и взрослых в удобной питьевой форме



Гепатопротекторное
средство

- Урсодезоксихолевая кислота в суспензии
- Уменьшает синтез холестерина в печени
- Способствует растворению холестериновых камней в желчном пузыре
- Стимулирует образование и выделение желчи

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**